

VU Research Portal

Preclinical challenges in the surgical treatment of intervertebral disc degeneration

Detiger, S.E.L.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Detiger, S. E. L. (2016). *Preclinical challenges in the surgical treatment of intervertebral disc degeneration*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich vooral op strategieën om in een relatief vroeg stadium tussenwervelschijf- (of discus-) degeneratie te behandelen, oftewel regeneratieve therapie. Voor de experimenten in dit proefschrift werden tussenwervelschijven van geiten gebruikt, indien nodig gedegenerereerd met het enzym chondroïtinase ABC (CABC), zoals beschreven in het eerder ontwikkelde model voor milde degeneratie in geiten (zie proefschrift dr. R.J.W. Hoogendoorn).

Om er achter te komen aan welke eigenschappen een vervangend materiaal moet voldoen, werden in **hoofdstuk 2** het visco-elastische en biomechanische gedrag van de tussenwervelschijf onderzocht in gezonde en gedegenerereerde toestand. Aangezien discusdegeneratie zijn oorsprong heeft in het binnenste van de discus, de nucleus pulposus (NP), werden met een reometer eerst de visco-elastische moduli van de gezonde en gedegenerereerde NP's getest. We vonden significant lagere visco-elastische moduli van de NP na milde degeneratie, hoewel de verschillen tussen de proefdieren relatief groot waren. Vervolgens werd het biomechanisch gedrag van een functionele eenheid van wervel-tussenwervelschijf-wervel getest in een biomechanische testopstelling. Hieruit bleek dat de gedegenerereerde segmenten meer beweeglijkheid (minder stijfheid en een grotere bewegingsuitslag) hadden dan de gezonde segmenten. De grote variabiliteit tussen proefdieren onderling in visco-elastische moduli, maar niet in biomechanisch gedrag van de wervelsegmenten impliceert dat de invloed van visco-elastische moduli op het mechanische gedrag van de wervelsegmenten marginaal is.

Om onderscheid te kunnen maken tussen milde en ernstige discusdegeneratie is een objectieve, non-invasieve diagnostische methode nodig. Momenteel wordt 'magnetic resonance imaging' (MRI) algemeen gebruikt om spinale pathologie aan te tonen in de klinische praktijk waarbij de ernst van discusdegeneratie tot op heden wordt vastgesteld aan de hand van subjectieve graderingen. In **hoofdstuk 3** wordt MRI T2* relaxatietijd mapping gevalideerd als een objectieve, diagnostische methode om discusdegeneratie te kwantificeren op een continue schaal. Dit onderzoek beschrijft een significante correlatie tussen MRI T2* relaxatietijd mapping en parameters voor discusdegeneratie op weefselniveau, namelijk de hoeveelheid proteoglycanen en histologische en macroscopische degeneratiegraad. De beschreven correlaties impliceren dat MRI T2* relaxatietijd mapping een veelbelovende methode is om betrouwbaar de mate van tussenwervelschijfdegeneratie te evalueren.

Hoewel ernstig gedegenerereerde tussenwervelschijven wellicht alleen nog baat hebben bij vervanging, zou bij milde degeneratie nog gebruik gemaakt kunnen worden van regeneratieve strategieën. Twee potentiële kandidaten voor regeneratieve therapie zijn groeifactoren en multi- of pluripotente stamcellen. In **hoofdstuk 4** wordt een poging tot regeneratie van de NP beschreven door middel van de groeifactoren 'bone morpho-

genetic protein' (BMP)-2 en -7; twee groeifactoren betrokken bij de ontwikkeling van het skelet. Een systeem voor gereguleerde afgifte van BMP-2 en BMP-2/7, gekoppeld aan hyaluronzuur met fibrinogeen kon veilig toegepast worden in geitendisci. Echter, na injectie van dit mengsel in de tussenwervelschijven kon geen regeneratie worden aangetoond. Het gebrek aan statistisch significante verschillen tussen de afzonderlijke interventiegroepen zou veroorzaakt kunnen worden door een te lage dosering van de BMP's in de disci of door een te korte looptijd van de proef om effecten aan te tonen.

In **hoofdstuk 5** worden de negatieve gevolgen beschreven van het in geitendisci injecteren van de stromale vasculaire fractie (SVF): een heterogeen celmengsel geoogst uit subcutaan vetweefsel, met daarin onder andere multipotente vetstamcellen. Na het vrijmaken van vetweefsel uit de geit werd onder steriele omstandigheden door middel van enzymen en verschillende wasstappen een celmengsel verkregen dat eerder succesvol was gebleken voor de regeneratie van onder andere gewrichtskraakbeen en bot. Echter, de injectie in geitentussenwervelschijven resulteerde in een consistente, ernstige inflammatoire reactie met onder andere massale infiltratie van lymfocyten, neovascularisatie en destructie van de eindplaten van de disci. Ook na injectie van SVF in gezonde disci werd een zelfde destructie van de anatomie gezien; de reactie kan derhalve niet toegeschreven worden aan het enzym dat gebruikt werd voor degeneratie (CABC) in ons geitenmodel. De exacte oorzaak voor deze negatieve respons op SVF is tot op heden nog niet geïdentificeerd.

Tenslotte wordt in **hoofdstuk 6** een nieuw substituuat voor de NP geëvalueerd in verschillende mechanische testopstellingen met oplopende complexiteit. Het substituuat, bestaande uit een hydrofiele zwellende kern, omgeven door een poreuze envelop, werd eerst op zichzelf getest onder compressie. Tijdens deze test bleek de hydrostatische druk die het substituuat kon leveren achter te blijven bij de hydrostatische druk van de natuurlijke NP. Tijdens dynamische axiale compressie, na implantatie van het substituuat in losse tussenwervelschijven, kon geen meerwaarde worden aangetoond van het substituuat boven het leeg laten van de discus na nucleotomie. Vervolgens werden wervelsegmenten met geïmplanteerde substituten in de disci een vergelijkbare mobiliteit en stijfheid hadden ten opzichte van de gezonde situatie. Als laatste bleek echter dat de implantaten na plaatsing in de discus van een levende geit niet op hun plaats in de discus bleven, maar migreerden via het boorkanaal naar het wervellichaam na één maand. Naar aanleiding van deze observaties kan geconcludeerd worden dat implantaten in simpele mechanische testen aardig het gedrag van de NP kunnen nabootsen, echter in andere, realistischer testen toch falen. Daarom adviseren we om biomaterialen die de NP moeten vervangen eerst te testen in verschillende mechanische testopstellingen met oplopende complexiteit, en vervolgens in een relevante anatomische omgeving, alvorens de vertaling naar de klinische praktijk te kunnen maken. Met andere woorden: naast het voldoen aan de vereiste ontwerpcriteria, zouden NP-vervangende materialen ook op een betekenisvolle manier getest moeten worden, gebruikmakend van de mechanische eisen waaraan zij in de praktijk zullen moeten voldoen.

Hoofdstuk 7 vormt de algemene discussie naar aanleiding van het beschreven onderzoek, de rol van regeneratieve therapie bij tussenwervelschijfdegeneratie alsmede ethische aspecten en toekomstperspectieven van dit vakgebied.